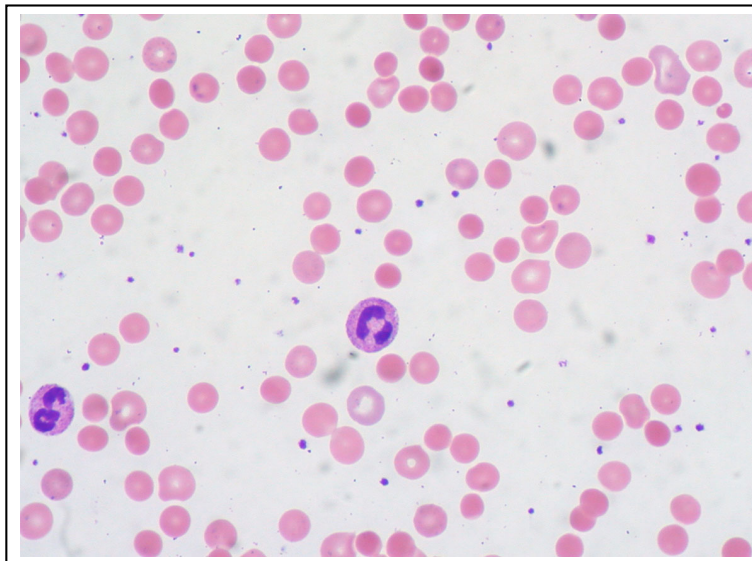


Primär immunmedierad hemolytisk anemi hos hund - patogenes, patologi och predisponerande faktorer

Tove Hansen





Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Primär immunmedierad hemolytisk anemi hos hund - patogenes, patologi och predisponerande faktorer

Primary immune – mediated hemolytic anemia in the dog
-pathogenesis, pathology and predisposing factors

Tove Hansen

Handledare:

Karin Vargmar, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: E. Uthman, MD, Wikimedia Commons

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 73
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: primär immunmedierad hemolytisk anemi, autoimmun, IMHA, AIHA, hund, patogenes, predisponerande faktorer

Key words: primary immune - mediated hemolytic anemia, autoimmune, IMHA, AIHA, dog, canine, pathogenesis, predisposing factors

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder.....	3
Litteraturöversikt	4
Patogenes.....	4
Varma autoantikroppar.....	5
Kalla autoantikroppar	5
Symptom vid primär IMHA.....	6
Mortalitet.....	7
Predisponerande faktorer för primär IMHA.....	8
Genetisk predisponering.....	8
Kön.....	8
Ålder	8
Säsongsvariationer	8
Samband med vaccination	9
Patologiska fynd vid primär IMHA.....	9
Ikterus.....	9
Mjälte och lever.....	10
Urinorgan.....	10
Benmärg.....	11
Lungor.....	11
Diskussion.....	11
Litteraturförteckning.....	13

SAMMANFATTNING

Immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) delas i litteraturen upp i en primär och en sekundär form. I denna litteraturstudie kommer fokus att ligga på den primära formen, vilken är den enda som kan klassas som sant autoimmun, då andra möjliga orsaker till uppkomsten av sjukdomen har uteslutits. Den sekundära formen däremot kan uppstå till följd av flera olika faktorer såsom infektiösa sjukdomar, andra immunologiska sjukdomar (exempelvis systemisk lupus erythematosus), neoplasier, vaccinationer eller mediciner. I båda fallen riktas antikroppar, och ibland även komplementfaktorer, mot cirkulerande erythrocyter varvid en ökad nedbrytning av dessa ger upphov till en hemolytisk anemi.

Flera olika teorier finns rörande predisponerande faktorer för den primära formen, såsom ras, kön, årstid, ålder samt föregående vaccination. De patologiska fynden varierar beroende på sjukdomens duration, men de mest typiska är ikterus, hepatosplenomegali, färgförändringar i njurar och urin, ödematösa lungor och infarkter i desamma samt ökad erytropoes i benmärgen.

Sjukdomen är mångfacetterad och mer forskning behövs, bland annat för att fastställa varför vissa individer tycks vara predisponerade, samt för att förbättra behandlingsregimen då sjukdomen har en hög mortalitet, även vid snabbt insatt behandling.

SUMMARY

In the literature, immune mediated hemolytic anemia (IMHA) is divided into both a primary and a secondary form. In this literature study, the main focus will be on the primary form, which is the only of the two that is classified as truly autoimmune. The primary form is diagnosed when all other possible reasons for the disease have been ruled out. The secondary form on the other hand can arise as a consequence of several factors, including infectious diseases, other immunological diseases (e.g. systemic lupus erythematosus), neoplasias, vaccinations or medicines. In both cases antibodies, sometimes accompanied by complement factors, are directed against circulating erythrocytes, after which a hemolytic anemia arises as a consequence of the increased erythrocyte destruction.

Many different theories have been proposed regarding predisposing factors, such as breed, sex, season, age and previous vaccination. The pathological findings differ depending on the duration of the disease, but the most characteristic ones are: icterus, hepatosplenomegaly, colour changes in the kidneys and urine, pulmonary edema and infarcts and increased erythropoiesis in the bone marrow.

The disease is multifaceted and more research in this area is desirable, for instance to establish why some individuals appear to be predisposed to the disease and to improve the treatment regimen as primary IMHA has a high mortality, even when the animal undergoes rapid treatment.

INLEDNING

Primär immunmedierad hemolytisk anemi är, förutom att vara den vanligaste av de autoimmuna sjukdomarna hos hund, även den vanligaste orsaken till hemolytisk anemi inom samma djurslag (Feldman et al., 2000). Utöver detta orsakar sjukdomen mycket lidande för den drabbade och höga mortalitetssiffror (26-70%) förekommer trots snabbt insatt behandling ((McAlees, 2010; Voudinmäki, 2007; Scott-Moncrieff et al., 2001; Grundy & Barton, 2001; Reimer et al., 1999; Klag et al., 1993). Sjukdomen existerar även inom andra djurslag såsom katt, häst och nöt, men är hos dessa mindre frekvent förekommande (Jubb et al., 2007). Av denna anledning, samt att fokus inom forskningen på området idag främst ligger på hund, kommer följande litteraturstudie handla om primär immunmedierad hemolytisk anemi inom just detta djurslag.

Immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) delas i litteraturen upp i en primär och en sekundär form. Den primära, och också vanligaste formen hos hund klassas som autoimmun (Ettinger & Feldman, 2010). Diagnosen primär IMHA ställs om den sekundära formen av sjukdomen har uteslutits samt om ett eller flera av följande kriterier uppfylls: måttlig till kraftig anemi (hematokrit <25-30%), tecken på hemolys (hemoglobinemi, hemoglobinuri eller hyperbilirubinemi), närvaro av antikroppar på erytrocyterna (autoagglutination, sfärocytos eller positivt antiglobulintest) samt att hunden svarar på immunosuppressiv behandling (Balch & Mackin, 2007).

Den sekundära formen uppstår till följd av infektiösa sjukdomar, andra immunologiska sjukdomar (exempelvis systemisk lupus erythematosus), neoplasier, vaccinationer eller mediciner. Mekanismerna bakom detta diskuteras fortfarande, men ett par teorier är att till exempel läkemedel eller läkemedelsmetaboliter kan förändra erytrocytens ytantigen, att läkemedel-antikropps-immunkomplex binder till erytrocytens yta eller att läkemedel kan inducera bildandet av äkta autoantikroppar (Mc Gavin & Zachary, 2007).

I denna litteraturstudie kommer fokus att ligga på den *autoimmuna* formen av sjukdomen, vilken i litteraturen har flera namn, såsom autoimmun hemolytisk anemi, idiopatisk immunmedierad hemolytisk anemi eller primär immunmedierad hemolytisk anemi. I denna uppsats har jag valt att använda benämningen primär immunmedierad hemolytisk anemi, i det följande förkortat primär IMHA.

MATERIAL OCH METODER

För att söka information om primär IMHA användes i ett första skede läroböcker inom patologi och hematologi. Därefter användes olika databaser såsom PubMed, Science Direkt, ISI Web of Knowledge och Google Scholar. Sökord som kombinerades var: dog*, canine*, primary immune mediated hemolytic anemia, IMHA, autoimmune hemolytic anemia, AIHA, pathogenesis, patholog* samt predisposing. Bland resultaten av dessa sökningar valdes de artiklar ut som hade störst relevans inom ämnet. Därefter sällades de artiklar bort som ansågs för ålderstigna eller som hade en alltför liten studiepopulation. Även referenser från relevanta

artiklar har använts i litteratursökningen. Bilden till framsidan söktes fram genom Wikimedia Commons.

LITTERATURÖVERSIKT

Patogenes

Immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) karakteriseras av en onormal nedbrytning av erythrocyter, vilken medieras av antikroppar bundna till erythrocyternas yta, med eller utan fixering av komplementfaktorer. Den ena konsekvensen av detta blir att sfärocyter bildas när makrofager, främst i mjälten, fagocyterar den del av erythrocytens membran till vilken antikroppen är bunden, varvid den som en följd av den minskade membranytan antar en sfärisk form istället för den mer formbara konkava. Denna förändrade form gör att mjältens makrofager uppfattar erythrocyterna som uttjänta, varvid de bryter ner dem. Den andra konsekvensen av membranbundna autoantikroppar är att de kan korsbinda olika erythrocyter och därmed orsaka en så kallad autoagglutination av dessa, varvid en proppbildning med påföljande ischemi sker (Jubb et al., 2007).

Liksom vid många autoimmuna sjukdomar är orsaken till sjukdomsuppkomst en närvaro av autoantikroppar riktade mot kroppsegna strukturer, det vill säga immunförsvaret förlorar sin "självtolerans" gentemot sina autoantigen. I fallet primär IMHA rör det sig om erythrocyterna. Vid denna sjukdom uppstår en typ II-immunreaktion, där antikroppar binder till cellbundet antigen, det vill säga reaktionen är antikroppsmedierad. Erythrocyten i detta fall lyseras efter att enbart antikroppar eller antikroppar tillsammans med komplementfaktorer binder till dess yta (Reimer et al., 1999). Detta medför en förkortad livslängd för erythrocyterna och en påföljande anemi när nedbrytningshastigheten överstiger takten för nybildandet. Vid denna sjukdom angrips de mogna, cirkulerande erythrocyterna. Anemin klassas som regenerativ då det fortfarande finns en fungerande benmärg där erytropoes kan ske, till skillnad från vid en icke regenerativ anemi då problem uppstår vid nybildning av erythrocyterna (Jubb et al., 2007).

Fysiologisk nedbrytning av åldrande erythrocyter sker hela tiden och då främst *extravaskulärt* med hjälp av fagocyterande makrofager i det så kallade retikuloendoteliala systemet, det vill säga benmärg, mjälte, lymfknutor och lever. Inom hemolytiska sjukdomar med extravaskulär hemolys är det framförallt i mjälten den största delen av nedbrytningen sker. När högre halter av autoantikroppar bildas och fler av dem binder till erythrocyterna, kommer dock även leverns kupfferceller att bidra till fagocytosen (Jubb et al., 2007).

Intravaskulär hemolys sker endast i mycket liten utsträckning hos det friska djuret och då framförallt på grund av skador som kan uppstå då erythrocyterna färdas i höga hastigheter i små artärer. Vid primär IMHA beror den intravaskulära hemolysen på en aktivering av komplementsystemet (Jubb et al. 2007).

Barker & Elson (1995) har påvisat att en viktig målstruktur för autoantikropparna vid primär IMHA är glykoforiner på erythrocyterna. Glykoforiner är transmembrana glykoproteiner innehållande mycket sialinsyra, vilket ger erythrocyternas membran en starkt hydrofil och laddad yta. Detta gör att de normalt ej adheterar till kärlväggarna eller andra celler. Enligt

samma rapport är T-hjälparcellerna viktiga för produktionen av autoantikroppar, men det tycks vara fler membranproteiner än glykoforinerna som triggar T-hjälparcellernas autoreaktivitet. En teori bakom detta skulle kunna vara så kallad determinant spridning, det vill säga att de autoreaktiva T-cellerna först aktiveras av en specifik epitop på ett protein, men att de under sjukdomens förlopp växlar över till att reagera även på andra strukturer i samma protein eller på andra autoantigen.

Primär och sekundär IMHA kan delas upp i en varm och en kall form. I den förra reagerar autoantikropparna vid normal kroppstemperatur, medan de i den senare är maximalt aktiva vid temperaturer mellan 4 och 10°C, något som kan vara av betydelse i extremiteterna vid kall väderlek (Jubb et al., 2007).

Varma autoantikroppar

Patogeniciteten hos de varma autoantikropparna är beroende av titern, det vill säga koncentrationen, samt dess förmåga att fixera komplementfaktorer eller interagera med makrofagereceptorer. (Feldman et al., 2000) Vid kroppstemperatur är det autoantikroppar av typen IgG och IgM som dominerar. IgG fixerar komplementfaktorer vid höga antikropps-koncentrationer medan hemolysen vid lägre koncentrationer uppstår som en följd av att Fc-delen på IgG-antikroppen binder in till Fcγ-receptorn på mononukleära fagocyterande celler. Framförallt verkar det vara makrofagerna i mjälten som ansvarar för fagocytosen, trots att samma typ av receptorer återfinns även på cirkulerande monocyter och Kupfferceller i levern. Hemolysen är därmed främst extravaskulär. I vissa fall fixeras även komplementfaktorer av autoantikropparna (framförallt IgM) vilket ökar opsoniseringen, det vill säga antigenet (i det här fallet erytrocyten) blir mer "smaklig" för de fagocyterande cellerna. Därmed ökar hemolysen genom att interaktionen mellan autoantikroppar och specifika makrofagereceptorer, främst i mjälten, ökar (Feldman et al., 2000).

Komplementfaktorerna kan även i vissa fall, vid bindandet till den erytrocytbundna IgM-molekylen, starta komplementkaskaden och därmed bilda ett så kallat membrane attack complex (MAC) (Sheila McCullough, 2003). MAC orsakar en intravaskulär hemolys genom att skapa hål i erytrocytens membran och därmed orsaka cellens död till följd av osmotiskt verkande krafter.

Kalla autoantikroppar

Hos de kalla autoantikropparna är patogeniciteten, till skillnad från hos de varma, inte beroende av titern, utan enbart av temperaturen då de är som mest aktiva mellan 4 och 10°C. Här är det IgM som är aktiva på två skilda sätt. Den ena mekanismen innebär att IgM bildar bryggor mellan erytrocyterna och på så sätt agglutinerar dem. Kalla vinterdagar kan en sådan nedkylning ske av extremiteter såsom svans, tår och öron. Erytrocytproppar kan då bildas i mindre kärl, varvid en ischemisk nekros kan uppstå. Däremot är anemi inget typiskt fynd vid denna variant av sjukdomen då hemolys inte förekommer i lika hög utsträckning som vid de hittills nämnda varianterna (Jubb et al., 2007). Vid återuppvärmning av blodet, då det återvänder från de perifera kärlen till den centrala cirkulationen, förlorar autoantikropparna

oftast sin agglutinerande förmåga (Gertz, M.A., 2006) medan de eventuella skador som uppstått till följd av ischemi består.

Då en hemolys trots allt uppstår tros det bero på att, trots att IgM-molekylerna släpper då erythrocyterna når de mer centrala kärlen, förblir komplementfaktorer bundna till erythrocyternas yta. Dessa erythrocytbundna komplementfaktorer binder därefter till receptorspecifika makrofager, främst i levern, varvid bildning av sfärocyter och så småningom total nedbrytning av dessa sker (Gertz, M.A., 2006).

Symptom vid primär IMHA

Symptomen vid primär IMHA är framförallt kopplade till anemin och den ökade mängden av cirkulerande erythrocytprodukter. Dessutom varierar symptomen mycket beroende på graden av sjukdom samt hur snabbt anemin har uppstått, det vill säga om det är ett akut eller ett mer kroniskt tillstånd.

Tabell 1. Vanligt förekommande symptom hos hundar med primär IMHA. Data hämtade från Voudinmäki (2007), Reimer et al. (1999) och Klag et al. (1993)

Symptom	Andel drabbade
Bleka slemhinnor	76-100 %
Letargi	81-99 %
Anorexi	60-99 %
Svaghet	46-67 %
Ikterus	50-51 %
Splenomegali	25-43 %
Feber	38 %
Tachykardi	28-33 %
Dyspné	30 %
Tachypné	30 %
Hematuri	13-29 %
Hepatomegali	23-25 %
Gastrointestinala symptom	25 %
Vinglighet	24 %

En sammanställning av de vanligaste symptomen vid primär IMHA redovisas i *tabell 1*, men bör enligt Feldman et al. (2000) delas upp i symptom som ses hos den akut respektive den kroniskt drabbade. Den vanligaste formen är enligt samma författare den med ett kroniskt förlopp (det vill säga att sjukdomen har varat i dagar till veckor), varvid symptomen främst härstammar från anemin, erytrofagocytosen och den immunologiska aktiviteten. Sådana fynd är till exempel svaghet, letargi, anorexi, pyrexia, bleka slemhinnor, tachypné, tachycardi, hepatosplenomegali samt lymfadenomegali. Vid det mindre vanliga akuta tillståndet (har

varat en till två dagar) är det symptom till följd av intravaskulär hemolys som dominerar, såsom ikterus, hemoglobinemi, hemoglobinuri, pyrexia samt kräkningar.

Mortalitet

Mortaliteten i studierna (Mc Alees, 2010; Voudinmäki, 2007; Scott-Moncrieff et al., 2001; Grundy & Barton, 2001; Reimer et al., 1999; Klag et al., 1993) varierar mellan 26 och 70 %. Majoriteten av dessa avlivades på grund av en dålig prognos eller alltför kostsamma behandlingar. Den vanligaste dödsorsaken hos de som självdog var tromboembolier, framförallt pulmonära (Scott-Moncrieff et al., 2001; Klag et al., 1993; Klein et al. 1989) som uppstod till följd av att många av hundarna befann sig i ett hyperkoagulativt tillstånd, till exempel hade hälften av hundarna i studien utförd av Scott-Moncrieff et al. (2001) sänkta antitrombinhalter och majoriteten hade en ökad fibrinogenhalt. Antitrombin inaktiverar flera koagulationsenzymmer och fibrinogen omvandlas under koagulationskaskaden till fibrin, vilket binder samman trombocyter i ett "nät" av fibrillärt protein. Därmed orsakar det ovanstående en ökad koagulationsbenägenhet hos dessa hundar. Enligt Scott-Moncrieff et al., (2001) och Klein et al. (1989) är det möjligt att även flera av hundarna, hos vilka man inte gjorde några signifikanta fynd vid obduktionen, kan ha dött av samma orsak då tromber kan vara svåra att upptäcka vid obduktion på grund av snabb postmortal trombolys.

Orsakerna till tromboembolism vid primär IMHA är i stort sett okända, men enligt Klein et al. (1989) kan det hyperkoagulativa tillståndet eventuellt förklaras med hjälp av Virchows triad (Fig. 1), det vill säga endotelskada, stort blodflöde samt en förändrad sammansättning av blodet så att det befinner sig i ett mer koagulativt tillstånd. Endotelskador kan vid primär IMHA uppstå sekundärt till en frisättning av inflammatoriska cytokiner, vilket sker då erytrocyterna angrips av immunförsvaret eller på grund av den hypoxi som uppstår i vävnaden. Sänkt blodflödeshastighet kan, om den redan existerar, förvärras av att patienten under klinikvistelsen har minskad rörelsefrihet samt att den ofta bär en permanentkanyl vilket hindrar flödet. Blodets sammansättning kan eventuellt, enligt Feldman et al. (2000), vara förändrad på så vis att det bildats antifosfolipidantikroppar som ökar trombocyttaggregationen och minskar regleringen av koagulationskaskaden. Allt detta kan hos IMHA-patienter, enligt Scott-Moncrieff et al. (2001) predisponera för tromboembolier samt för disseminerad intravasal koagulation (DIC), det vill säga en okontrollerad aktivering av koagulationskaskaden.

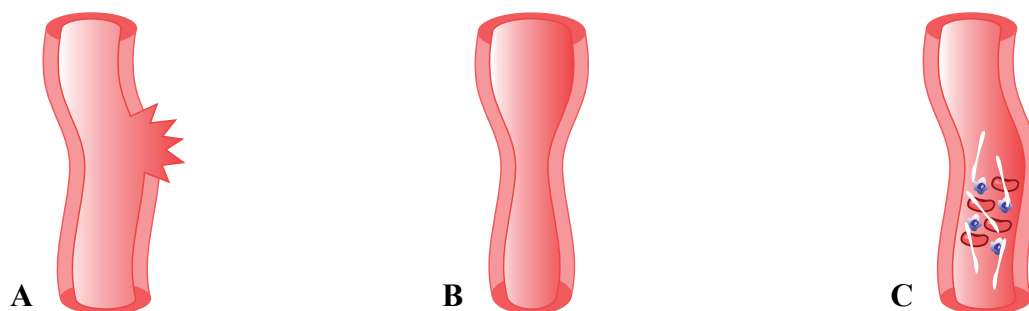


Fig. 1. Virchows triad: endotelskada (A), stort blodflöde (B) samt förändrad blodsammansättning (C).
Bild: Tove Hansen

Predisponerande faktorer för primär IMHA

Genetisk predisponering

Många studier (Voudinmäki, 2007, Miller et al. 2004, Reimer et al., 1999, Klag et al., 1993, McAlees, 2010) har visat på en överrepresentation av olika raser såsom cocker spaniel, engelsk springer spaniel, collie, malteser och ungersk vizsla med flera. En av studierna (Reimer et al., 1999) påvisade även en minskad risk för golden retrievers att drabbas av primär IMHA, det vill säga att rasen skulle vara en skyddande faktor. Detta resultat har dock inte återfunnits i någon annan studie.

Tyvärr har för få studier utförts på hund för att med säkerhet kunna utröna vilken eller vilka komponenter i genuppsättningen som skulle kunna spela in vid sjukdomsuppkomsten. Dock vet man att gener i "major histocompatibility" - komplexet (MHC) spelar en viktig roll i uppkomsten av autoimmuna sjukdomar hos människor och även att de är viktiga i kontrollen av immunsvaret hos hundar (McAlees, 2010). MHC II - molekyler är receptorer som sitter på antigenpresenterande celler och används av dessa för att presentera antigen för, i detta fall, autoreaktiva T-celler. En studie har utförts som visar på ett märkbart samband mellan incidensen av IMHA och vissa gener i hundens MHC II (i studien kallad dog leukocyte antigen II, DLA II). Dock verkar det som att olika MHC II - gener är av betydelse inom olika raser, vilket kan ha att göra med att den hårda aveln i olika riktningar har ökat frekvensen av olika MHC - haplotyper inom respektive ras (Kennedy et al., 2006).

Kön

Några studier (Voudinmäki, 2007, Miller et al. 2004, Reimer et al., 1999) har påvisat att tikar är något predisponerade vid utveckling av sjukdomen. I dessa studier har tikarna (både kastrerade och okastrerade) stått för ungefär 2/3 av fallen, medan det i en annan studie (Klag et al., 1993) inte kunde påvisas någon skillnad mellan könen.

Alder

Ålder för insjuknande kan variera mycket, spannet sträcker sig från sju månader upp till 14 års ålder och medelvärdet verkar ligga någonstans mellan sex och åtta års ålder (Voudinmäki, 2007 Feldman et al., 2000, Reimer et al., 1999, Klag et al., 1993, McAlees, 2010). Enligt McAlees (2010) hade hundar under fem och över åtta års ålder en större chans att överleva än de mellan fem och åtta. Inga motsvarande observationer finns i de övriga studierna, men Reimer et al. (1999) uppger att medelåldern för dem som överlevde i snitt var 4,8 år medan de som avled var 6,1 år, vilket till viss del stämmer in på ovannämnda studie.

Säsongsvariationer

Två studier (Klag et al., 1993; Duval & Giger, 1996) har påvisat vissa säsongsvariationer för uppkomst av sjukdomen. I studien gjord av Klag et al. (1993) insjuknade 40 % av patienterna i maj och juni, medan majoriteten av fallen i Duval & Gigers (1996) studie insjuknade under hösten. Orsaken till detta är okänd, men teorier finns om att det då trots allt inte rör sig om den primära formen, utan att sjukdomen i dessa fall egentligen är sekundär till någon annan säsongsbunden sjukdom, såsom till exempel vissa fästingburna sjukdomar (Klag et al., 1993).

Samband med vaccination

Ett samband mellan vaccination (mot valpsjuka, infektiös hepatit, leptospiros, parvo, parainfluenza, rabies, borrelia, bordetella och coronavirus) och uppkomst av primär IMHA har påvisats av Duval & Giger (1996). 26 % av de studerade hundarna hade vaccinerats inom en månad innan sjukdomen bröt ut och två tredjedelar av de återstående fallen hade insjuknat inom ett år efter vaccination. Mekanismerna, om det faktiskt föreligger ett samband, är ännu ej klarlagda men en teori är att det rör sig om att vissa vaccinkomponenter inducerar autoantikroppsproduktion. En annan teori är att makrofagerna eller någon annan del av immunsystemet vid vaccination aktiveras att bryta ner erythrocyter med redan existerande autoantikroppar bundna till dess membran (Duval & Giger, 1996). På en konferens presenterades dock en studie utförd av Astrup et al. (1998) där de hade utvärderat data från en försäkringsdatabas, varvid de kom fram till att några samband mellan vaccination och primär IMHA inte tycks föreligga.

Patologiska fynd vid primär IMHA

Vid obduktion av patienter med primär IMHA är kroppen ofta i ett relativt gott hull, även om man ibland kan se en viss grad av avmagring. Behandling med kortikosteroider är mycket vanligt vid denna sjukdom, och vid långvarig sådan behandling kan ett ökat bukomfång samt ventral alopeci ses (Jubb et al., 2007). Nedan tas mer organspecifika fynd upp.

Ikterus

Den ikterus som uppstår vid primär IMHA är av prehepatisk karaktär, vilket innebär att de höga bilirubinhalterna uppstår till följd av hemolysen och inte till följd av en leverskada eller en obstruktion i gallblåsan eller dess gångar. Bilirubin är en gultpigmenterad nedbrytningsprodukt som uppkommer under katabolismen av hemgruppen i erythrocyternas hemoglobin. Hyperbilirubinemi kan därför uppstå vid denna sjukdom, framförallt vid intravaskulär hemolys, då utsöndringen, som sker via galla och njurar, ej kan ske i samma höga hastighet som nedbrytningen av erythrocyterna. Som en följd av de höga bilirubinhalterna färgas både blod och vävnader gula, något som kan ses extra tydligt i det subkutana fettet (Fig. 2) (Mc Gavin & Zachary, 2007).



Fig. 2. Kraftig ikterus i det subkutana fettet. Bild: Tove Hansen.

Mjälte och lever

Vid extravaskulär hemolys sker en ökad nedbrytning av erytrocyterna av mjältens makrofager, vilket ofta resulterar i en splenomegali. Mjälten blir kraftigt förstorad, blodfylld och får en kompakt konsistens. Detsamma kan ske med levern, då även denna bidrar till nedbrytning av erytrocyterna (Mc Gavin & Zachary, 2007).

Urinorgan

Hos det friska djuret sker intravaskulär hemolys endast i mycket begränsad omfattning. Hemoglobin frisätts då från de nedbrutna erytrocyterna, varvid molekylerna genom klyvning övergår från att vara tetramerer till att bli dimerer som sedan binder till plasmaproteinet haptoglobin. Detta komplex är för stort för att passera glomeruli och kommer istället tas upp och avlägsnas av det retikuloendoteliala systemet. Vid IMHA kan dock en mättnings av haptoglobinet ske, varvid fritt hemoglobin, som har en lägre molekylärvikt än då det är bundet, kan passera glomerulus och utsöndras via urinen (hemoglobinuri) som då får en rosaröd färg (Mc Gavin & Zachary, 2007).

Hemoglobin kan även orsaka nekros av njurtubuli, så kallad hemoglobinurinefros. Det är inte fastställt om hemoglobinet i sig är nefrotoxiskt, men det kan orsaka njurskada till exempel på grund av hypertension, även om de exakta mekanismerna fortfarande är okända. Vid ett akut sjukdomsförlopp kan njurarna anta en mörk, nästan svart färg till följd av de stora hemoglobinansamlingarna. Till en början ses dessa färgförändringar jämnt fördelade över njurparenkymet, medan de i ett senare skede framförallt är ansamlade i kluster i olika nefron, vilket gör att man makroskopiskt ser en diffus brunfärgning av cortex. Vid sjukdom som pågått ett tag kan cortex anta en rödbrun färg (*Fig. 3*) då det upplagrade hemoglobinet i tubuliepitelet bryts ner till hemosiderin, varvid så kallad hemosideros uppstår (Jubb et al., 2007).



Fig. 3. Rödbrun färgförändring i njurarnas cortex. Bild: Tove Hansen.

Benmärg

Som tidigare nämnts, är de flesta fall av primär IMHA regenerativa. Detta gör att man vid sjukdom som varat cirka en månad kan se röda områden, subendostalt i femur, som ett tecken på ökad erytropoes. Vid mer långvarig sjukdom (3-4 månader eller längre) kan en mer diffus rödfärgning av märgen i femur ses (Jubb et al., 2007).

Lungor

Lungorna är ödematösa och infarkter kan ses (Jubb et al., 2007). Ödembildningen kan bero på en cirkulatorisk svikt på grund av anemin och infarkterna kan vara en följd av de tromboembolier som nämnts tidigare i texten och som fastnat i lungornas tunna kärl (Scott-Moncrieff et al., 2001; Klag et al., 1993; Klein et al. 1989).

DISKUSSION

Patogenesen vid primär IMHA är i stora drag väl dokumenterad, men fortfarande är många frågor obesvarade. Barker & Elson (1995) har till exempel påvisat att olika autoantigen tycks vara orsaken till T-cellsaktivering hos olika individer. Med ledning av detta kan man önska mer forskning inom området, då det finns ett behov av en mer förfinad diagnostikmetod (Feldman et al., 2000) för att kunna ställa rätt diagnos från början, eftersom prognosen, och därmed viljan att behandla, är beroende av detta. Dessutom skulle en djupare förståelse för patogenesen kunna bidra till en bättre, och mer riktad immunoterapi. Enligt en humanstudie utförd av Hall et al. (2002) skulle en sådan terapi till exempel kunna inrikta sig på att tillföra syntetiska erytrocytepitoper som inducerar svar från regulatoriska T-celler. Dessa skulle därmed, via sin produktion av inhibitoriska cytokiner, kunna trycka ner en reaktion från de autoreaktiva T-hjälparcellerna. En sådan mer specialiserad terapi skulle vara välkommen, då behandlingen av sjukdomen idag främst består av bred immunosupprimering, vilket får negativa konsekvenser, bland annat i form av en minskad motståndskraft mot andra immunologiska sjukdomar.

Den primära formen av IMHA anses stå för en mycket större andel IMHA-fall än den sekundära formen. Siffrorna bakom detta vore intressanta att undersöka närmare, då det är möjligt att statistiken över de primära fallen även döljer en del sekundära fall. De flesta studier som genomförts på området är nämligen retrospektiva, vilket gör att det kan vara svårt att finna eventuellt bakomliggande orsaker som kan ha bidragit till siffror över falskt primära fall.

Flera studier (Miller et al. 2004, Reimer et al., 1999, Klag et al., 1993, McAlees, 2010) och även ett examensarbete (Voudinmäki, 2007) har visat att vissa raser tycks drabbas av primär IMHA oftare än andra. Cocker spaniel ligger i topp i alla ovanstående studier förutom den utförd av McAlees (2010). Författarens förklaring till detta är att malteser, som istället var överrepresenterade i denna studie, är en mycket populär ras i detta område och att den inte har lika hög popularitet i de områden där resterande studier är utförda. En förklaring till att cocker spaniels inte löpte en ökad risk i ovanstående studie skulle kunna bero på att den är utförd i Australien, där gennupsättningen inom rasen är en annan än i Nordamerika och Sverige, där

de övriga studierna är utförda. Även om de predisponerade raserna skiljer sig åt i olika studier tycks ett samband finnas mellan sjukdom och ras, vilket bör kunna tolkas som att det finns någon typ av genetisk bakgrund till uppkomsten av primär IMHA. Fler studier behövs för att kartlägga exakt vad i genuppsättningen som är av betydelse. En sådan ökad förståelse skulle exempelvis kunna bidra till en utveckling av gentester, vilket då skulle kunna ge riktlinjer om vilka individer som bör och inte bör användas inom aveln.

Tikar har i vissa studier (Voudinmäki, 2007; Miller et al. 2004; Reimer et al., 1999) visats löpa en större risk än hanar att drabbas av primär IMHA. Man kan alltså inte utesluta att hormoner har någon form av inverkan på sjukdomsuppkomsten, men det har enligt min vetenskap ännu inte utförts några studier som undersökt just detta. I studierna ovan var både kastrerade och intakta tikar inräknade i statistiken. Att även de kastrerade tikarna tycktes överrepresenterade skulle möjligtvis kunna bero på en produktion av honliga könshormoner som sker på andra ställen än i äggstockarna. En annan tänkbar orsak är att sjukdomen har triggats igång av honliga könshormoner då tiken var intakt, men att den ligger latent tills någon annan faktor utlöser sjukdomen. En tredje möjlighet skulle kunna vara att något av de hanliga könshormonerna har en skyddande effekt.

Hundar i alla åldrar tycks kunna drabbas av sjukdomen även om flera av studierna har beräknat en medelålder till mellan sex och åtta år. Enligt min åsikt är det svårt att tänka sig vad som skulle kunna ligga bakom att hundar i denna ålder drabbas mer än andra. Mig veterligen har heller inga studier utförts där man specifikt undersöker åldern som en predisponerande faktor. Reimer et al. (1999) uppger att medelåldern för dem som överlevde i snitt var 4,8 år vid sjukdomens uppkomst, medan den för dem som dog var 6,1 år, siffror som delvis stämmer in på studien utförd av Mc Alees (2010) som visar på en högre överlevnad bland hundar under fem och över åtta års ålder. Någon tänkbar förklaring till detta uppges inte i någon av studierna och resultaten tycks även enligt min mening vara svåra att förklara. En tänkbar orsak skulle kunna vara att, då sjukdomen är immunmedierad, kan det vara så att hundarna i medelåldern har ett starkare immunförsvar än när de är yngre respektive äldre - något som kan vara en nackdel vid just autoimmuna sjukdomar.

En viss överrepresentation av sjukdomen tycks enligt två studier kunna ses under sommar- och höstmånaderna (Klag et al., 1993; Duval & Giger, 1996). En teori bakom detta skulle kunna vara att alla dessa fall inte var sant primära, utan i själva verket hade en bakomliggande orsak, såsom fästingburna eller på annat sätt säsongsbundna sjukdomar (Klag et al., 1993). En sådan förklaring tycks trolig, då diagnosticering av primär IMHA främst ställs efter uteslutande av andra bakomliggande faktorer, vilka ofta kan vara svåra att finna. Att man ej kunde se någon säsongsvariation i studien utförd av Mc Alees (2010), skulle i så fall kunna bero på att denna studie utfördes i Australien, där det enligt författaren inte finns några fästingburna sjukdomar kopplade till IMHA.

Flera predisponerande faktorer för sjukdomen har föreslagits men få studier har utförts för att utröna de bakomliggande orsakerna. Mer djupgående studier inom detta område är önskvärda, då de skulle kunna bidra till en mer medveten avel, men framför allt till en bättre terapi, vilket

är av stor vikt då detta är en sjukdom som åsamkar djuren stort lidande och som många gånger har en dödlig utgång.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Astrup, J.E., Wyse, C., Elliott, J., Wood, J.L.N., 1998. Canine autoimmune haemolytic anaemia and immune mediated thrombocytopaenia: what are the risk factors? *Proceeding of the British Small Animal Veterinary Association*, 1998:246.
- Balch, A. & Mackin, A., 2007. Canine immune - mediated hemolytic anemia: treatment and prognosis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 29, 230 - 239.
- Barker, R.N. & Elson, C.J., 1995. Red blood cell glycoporphins as B and T-cell antigens in canine autoimmune haemolytic anaemia. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 47(3-4), 225-238.
- Duval, D. & Giger, U., 1996. Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 10(5), 290-295.
- Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (2010). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7. uppl. St. Louis. Elsevier Inc.
- Feldman, B.F., Zinkl, J.G., Jain, N.C. (2000). *Schalm's Veterinary Hematology*. 5. uppl. Baltimore. Lipincott Williams & Wilkins
- Gertz, M.A., 2006. Cold hemolytic syndrome. *Hematology*, 2006, 19-23
- Grundy, S.A. & Barton, C., 2001. Influence of drug treatment on survival of dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 88 cases (1989-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(4), 543-546.
- Hall, A.M., Ward, F.J., Vickers, M.A., Stott, L.-M., Urbaniak, S.J. & Barker, R.N. (2002). Interleukin-10-mediated regulatory T-cell responses to epitopes on a human red blood cell autoantigen. *Blood*, 100(13), 4529-4536.
- Jubb, V.F., Kennedy, P.C., Palmer, N.C. (2007). *Pathology of Domestic Animals*. 5. uppl. Philadelphia. Elsevier Inc.
- Kennedy, L.J. et al., 2006. Association of a common dog leucocyte antigen class II haplotype with canine primary immune-mediated haemolytic anaemia. *Tissue Antigens*, 68(6), 502-508.
- Klag, A.R., Giger, U. & Shofer, F.S., 1993. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(5), 783-788.
- Klein, M.K., Dow, S.W. & Rosychuk, R.A., 1989. Pulmonary thromboembolism associated with immune-mediated hemolytic anemia in dogs: ten cases (1982-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195(2), 246-250.
- Mc Alees, T.J., 2010. Immune-mediated haemolytic anaemia in 110 dogs in Victoria, Australia. *Australian Veterinary Journal*, 88(1-2), 25-28.
- Mc Cullough, S., 2003. Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 33(6), 1295-1315.

- Mc Gavin, M.D., Zachary, J.F. (2007) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4. uppl. St. Louis. Elsevier Inc
- Miller, S.A., Hohenhaus, A.E. & Hale, A.S., 2004. Case-control study of blood type, breed, sex, and bacteremia in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(2), 232-235.
- Reimer, M.E., Troy, G.C. & Warnick, L.D., 1999. Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases(1988-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35(5), 384-391.
- Scott-Moncrieff, J.C. et al., 2001. Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(3), 220-227.
- Voudinmäki, M. (2007). *Immunmedierad hemolytisk anemi hos hund*. Examensarbete. Sveriges Lantbruksuniversitet.